

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/15		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/00119 (43) Date de publication internationale: 7 janvier 1999 (07.01.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01100</p> <p>(22) Date de dépôt international: 2 juin 1998 (02.06.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/07998 26 juin 1997 (26.06.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): CATTÉLIN, Françoise [FR/FR]; 41, rue Singer, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(74) Représentant commun: SANOFI; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF A SPECIFIC ANTAGONIST OF 5HT₂ RECEPTORS FOR PREPARING MEDICINES USEFUL FOR TREATING SLEEP-DISORDERED BREATHING</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'UN ANTAGONISTE SPECIFIQUE DES RECEPTEURS 5HT₂ POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME D'APNÉE DU SOMMEIL</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of a specific antagonist of 5HT₂ receptors for preparing medicines useful for treating sleep-disordered breathing.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5HT₂ pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

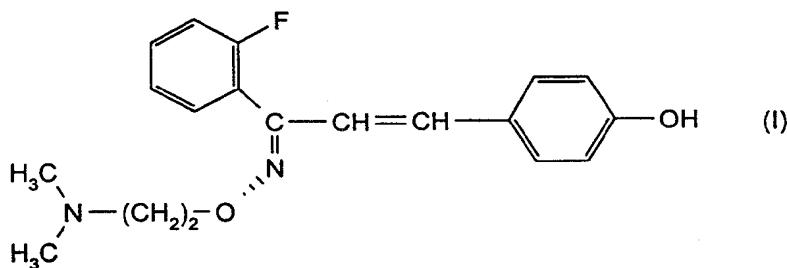
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5HT₂ pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil"

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5HT_{2A}.

5 Le 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-2-diméthylamino éthyl)-oxime de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sont décrits dans le brevet européen 0 373 998 B1 comme des antagonistes des récepteurs 5HT₂ :

10



20

15

Plus particulièrement, l'hémifumarate de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime, connu sous le nom de code SR 46349 B et ci-après dénommé composé A, a été étudié pour ses propriétés biochimiques et pharmacologiques. Le composé A est un antagoniste spécifique du récepteur 5HT_{2A}, à savoir qu'il n'a pas d'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1B} et 5HT_{1D} et une affinité faible pour le récepteur 5HT_{2C} ; dans les études sur les tissus isolés, l'absence d'activité du composé A sur le fundus stomachal du rat indique une spécificité 5HT_{2A} versus 5HT_{2B} (M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 262, 2, 759-768). Chez le rongeur, on a montré que ce composé se lie de façon majoritaire aux régions du cerveau contenant le récepteur 5HT₂ (M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1993, 54, 119-127).

25

Des études sur le sommeil ont montré que certains antagonistes des récepteurs 5HT₂ comme la ritansérine, l'amoxapine, et ICI 169 369, modifient l'architecture du sommeil et régulent ou augmentent le temps de sommeil lent (G. Loas, L'encéphale, 1991, XVII, 423-425).

30

Les mécanismes centraux par lesquels la sérotonine module l'activité respiratoire ont été étudiés et l'on a trouvé que parmi les différentes familles de récepteurs, seuls les récepteurs 5HT₁ et les récepteurs 5HT₂ affectent l'activité respiratoire au niveau central (R. Monteau et al., Eur. J. Pharmacol., 1994, 259, 71-74).

5 Dans le même article, ces auteurs étudient in-vitro sur des préparations de tissus de rats nouveaux-nés, à l'aide du composé A, quels sous-types de récepteurs interviennent dans la modulation de l'activité respiratoire. Ils observent que le prétraitement par le composé A empêche ou réduit de façon significative l'activité tonique cervicale induite par la 5-hydroxytryptamine et attribuée à l'activation des récepteurs spinaux 5HT₂ ; de même, il inhibe l'effet dépresseur de la 5-hydroxytryptamine sur l'activité du nerf hypoglosse. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que le composé A pourrait être utilisé pour l'étude in-vivo des mécanismes responsables de l'apnée obstructive.

10 L'utilisation du L-tryptophane, un précurseur de la sérotonine, dans les troubles respiratoires du sommeil a été étudiée (H.S. Schmidt, Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1983, 19, 625-629) ainsi que celle de la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Hanzel D.A., Chest, 1991, 100, 416-421).

15 La demande de brevet européenne EP 449 561 A indique l'utilisation de la (R)-fluoxétine, pour traiter différentes affections dont les apnées du sommeil.

20 Un article de M. Yoshioka et al. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (2), 917-924 concerne la caractérisation pharmacologique de l'apnée induite par la 5-HT chez le rat ; il rapporte que des antagonistes du récepteur 5-HT₂ tels que la kétanséride et le méthysergide, inhibent l'apnée induite par la 5-HT, suggérant que l'apnée induite par la 5-HT est médiée par l'inhibition de l'activité nerveuse phrénique afférente.

25 Dans un article récent, S.C. Veasey et al. (Am. J. Respirat. Critic. Care Med., 1996, 153, 776-786) étudient les effets de deux antagonistes de la sérotonine sur un modèle animal de troubles respiratoires du sommeil : le bouledogue anglais. Ils concluent que la ritanséride et le méthysergide qui antagonisent notamment les récepteurs 5HT₂, administrés de façon systémique, conduisent à une diminution marquée de l'activité du muscle dilatateur des voies respiratoires supérieures et à une faible diminution de l'activité du diaphragme, ces diminutions coïncidant avec les désaturations en oxyhémoglobine. Les auteurs suggèrent que la sérotonine pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de l'activité dilatatrice des voies respiratoires supérieures qui est connue pour intervenir dans le syndrome d'apnée du sommeil.

30 35 D. Rose et al. (Fundam. Clin. Pharmacol., 1996, 10 (1), 80) rapportent les résultats d'études réalisées in-vivo sur des animaux nouveaux-nés décérébrés (rats et chats). Chez le chat, ils observent que l'administration de fortes doses de 5-hydroxytryptamine induit des apnées centrales prolongées liées à des périodes

d'expiration active. Chez le rat, ils n'observent aucune apnée après administration de 5-hydroxytryptamine, ce qui est en contradiction avec les résultats observés in-vitro chez le rat nouveau-né.

5 Les différences interespèces observées, sur les mécanismes respiratoires ainsi que les différences entre les résultats des études in-vivo et in-vitro chez le rat ne donnent aucune indication à l'homme de l'art sur l'effet éventuel du composé (I) sur l'apnée du sommeil.

10 De façon inattendue, on a maintenant trouvé que le composé de formule (I), notamment le composé A, antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} de la sérotonine, est efficace dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.

Ainsi la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I) pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil, en particulier le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil.

15 Le syndrome d'apnée du sommeil est défini par un arrêt (apnée) ou une diminution (hypopnée) de la respiration survenant de façon récurrente au cours du sommeil. Les hypopnées et apnées interviennent à la fois pendant le sommeil paradoxal et pendant le sommeil lent. Les arrêts répétés de la respiration induisent une diminution de la saturation en oxyhémoglobine (SaO₂) et des éveils, conduisant à une fragmentation du sommeil et à la disparition des stades 3 et 4 correspondant au sommeil lent profond. Les conséquences cliniques de ce 20 syndrome incluent :

25 i) une augmentation de la susceptibilité aux complications cardiovasculaires telles que l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, les arythmies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde ;

ii) une somnolence excessive pendant la journée et secondairement des risques d'accidents.

30 De plus, la fragmentation du sommeil et la désaturation nocturne en oxyhémoglobine entraînent fatigue, irritabilité, céphalées matinales, troubles de la mémoire, et/ou troubles de la personnalité.

Des données épidémiologiques récentes indiquent que ce syndrome affecterait 2 % à 4 % de la population adulte ou davantage ; les hommes et les obèses étant plus particulièrement touchés (New Engl. J. Med., 1993, 328 (17), 1230-1235).

35 A l'heure actuelle le principal traitement prescrit est, outre la perte de poids et la chirurgie, le traitement mécanique par ventilation en pression positive continue (ppc). Le principe de ce dernier traitement (ppc) repose sur l'administration par

voie nasale d'une pression inspiratoire et expiratoire positive visant à supprimer le collapsus des voies aériennes supérieures. Ce traitement est encombrant, bruyant et contraignant, obligeant le patient à porter un masque nasal toutes les nuits ; de plus, il présente des effets secondaires tels que bouche sèche, éternuements, 5 saignements de nez ou aérophagie. A ce jour, aucun traitement par un agent pharmacologique n'est connu (D.W. Hudgel, Chest, 1996, 109/5, 1346-1358).

On a maintenant trouvé que le composé de formule (I), notamment le composé A, est actif chez l'homme dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.

10 Chez des sujets sains jeunes (18 à 35 ans), on a observé que l'administration du composé A induit un doublement de la durée des stades 3 et 4 du sommeil lent dès la dose de 1 mg ; les stades 1 et 2 du sommeil lent étant légèrement diminués et le sommeil paradoxal n'étant pas modifié.

15 L'effet du composé A sur des patients atteints d'apnée du sommeil est déterminé au cours d'une étude clinique réalisée en double aveugle versus placebo.

Les patients participant à cette étude ont un indice d'apnée-hypopnée supérieur à 25 et présentent également des symptômes tels que somnolence diurne, hypertension, fatigue, céphalée matinale, nycturie etc...

20 L'apnée est définie comme l'absence de flux aérien nasobuccal durant au moins 10 secondes. L'hypopnée est définie comme une réduction d'au moins 50 % du flux aérien nasobuccal pendant au moins 10 secondes. L'indice d'apnée-hypopnée (AHI) est le nombre d'apnées et d'hypopnées intervenant par heure. Cet indice est obtenu par un enregistrement polysomnographique mesurant également le débit ventilé, la pression oesophagienne et la saturation en oxyhémoglobine (SaO₂).

25 Une gélule contenant 5 mg du composé A est administrée avec le repas du soir, chaque jour pendant 14 jours. On observe une diminution nette de l'indice d'apnée-hypopnée chez les sujets traités.

30 Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.

Le composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés selon la description donnée dans le brevet européen 0 373 998 B1.

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif seul ou en association avec un autre principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en

mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration 5 sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage. L'unité de dosage contient de 10 0,05 à 50 mg, avantageusement de 0,1 à 10 mg, de préférence de 0,5 à 5 mg d'antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif micronisé ou non, un agent mouillant et on mélange 15 le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les 20 principes actifs avec un diluant en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif 25 ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou 30 polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des 35 solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants

pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le 5 polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme 10 multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec 15 une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

20 Selon la présente invention, les formes orales d'administration sont préférées.
EXEMPLE 1 : Gélule à 0,1 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

	Composé A	0,118 mg
	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	99,132 mg
25	Amidon de maïs modifié	25 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,11 mg
	Stéarate de magnésium	0,64 mg

30 Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 125 mg
EXEMPLE 2 : Gélule à 1 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

	Composé A	1,18 mg
	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	451,42 mg
	Amidon de maïs modifié	114 mg
35	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	2,9 mg

Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 570 mg

EXEMPLE 3: Gélule à 5 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

	Composé A	5,9 mg
5	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	446,7 mg
	Amidon de maïs modifié	114 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	2,9 mg

10 Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 570 mg

EXEMPLE 4: Gélule à 10 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

	Composé A	11,8 mg
15	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	440,8 mg
	Amidon de maïs modifié	114 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	2,9 mg

Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 570 mg

REVENDICATIONS

1. Utilisation du 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-2-(diméthylaminoéthyl)-oxime ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.
5
2. Utilisation selon la revendication 1 de l'hémifumarate de (1Z, 2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.
3. Utilisation du 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-2-(diméthylaminoéthyl)-oxime ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil.
10
4. Utilisation selon la revendication 3 de l'hémifumarate de (1Z, 2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.
15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/15

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 373 998 A (SANOFI) 20 June 1990 cited in the application see claims 1,4,6-8,12-15 see page 3, line 5 - line 16 ----	1-4
Y	DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US AN: 92:194860, M. YOSHIOKA ET AL: "Pharmacological Characterization of 5-Hydroxytryptamine-induced Apnea in the Rat" XP002060471 & J. Pharmacol. Exp. Ther. 260(2), 1992, 917-924 see abstract ----	1-4 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 September 1998

11/09/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	nal Application No
PCT/FR 98/01100	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US AN: 96:131832, S. C. VEASEY: "The effect of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing" XP002060472 & American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 153(2), 1996, 776-786 see abstract</p> <p>---</p> <p>EP 0 518 767 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 16 December 1992 see page 2, line 1 - line 7 see claims 1,10-13</p> <p>-----</p>	1-4
A		1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. onal Application No

PCT/FR 98/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 373998	A	20-06-1990	FR 2639942 A AU 640310 B AU 1218392 A AU 623706 B AU 4568889 A CA 2004350 A,C DE 68908374 T DK 605989 A ES 2059804 T FI 94752 B HU 9500484 A IE 63400 B IL 92519 A JP 2262552 A JP 2562503 B MX 9203575 A PT 92446 A,B US 5166416 A US 5290951 A	08-06-1990 19-08-1993 28-05-1992 21-05-1992 07-06-1990 02-06-1990 05-01-1994 03-06-1990 16-11-1994 14-07-1995 28-09-1995 19-04-1995 30-05-1994 25-10-1990 11-12-1996 01-07-1992 29-06-1990 24-11-1992 01-03-1994
EP 518767	A	16-12-1992	EP 0517984 A AU 649836 B AU 1803792 A CA 2070573 A FI 922695 A HU 212735 B IL 102132 A JP 5202044 A NZ 243031 A	16-12-1992 02-06-1994 24-12-1992 12-12-1992 12-12-1992 28-10-1996 31-10-1996 10-08-1993 25-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No

PCT/FR 98/01100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/15

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 373 998 A (SANOFI) 20 juin 1990 cité dans la demande voir revendications 1,4,6-8,12-15 voir page 3, ligne 5 - ligne 16 ---	1-4
Y	DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US AN: 92:194860, M. YOSHIOKA ET AL: "Pharmacological Characterization of 5-Hydroxytryptamine-induced Apnea in the Rat" XP002060471 & J. Pharmacol. Exp. Ther. 260(2), 1992, 917-924 voir abrégé ---	1-4 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Siatou, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derr	Internationale No
PCT/FR 98/01100	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US AN: 96:131832, S. C. VEASEY: "The effect of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing" XP002060472 & American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 153(2), 1996, 776-786 voir abrégé ----	1-4
A	EP 0 518 767 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 16 décembre 1992 voir page 2, ligne 1 - ligne 7 voir revendications 1,10-13 -----	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité
au rapport de recherche

Der
Internationale No

PCT/FR 98/01100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 373998	A 20-06-1990	FR AU AU AU AU CA DE DK ES FI HU IE IL JP JP MX PT US US	2639942 A 640310 B 1218392 A 623706 B 4568889 A 2004350 A,C 68908374 T 605989 A 2059804 T 94752 B 9500484 A 63400 B 92519 A 2262552 A 2562503 B 9203575 A 92446 A,B 5166416 A 5290951 A	08-06-1990 19-08-1993 28-05-1992 21-05-1992 07-06-1990 02-06-1990 05-01-1994 03-06-1990 16-11-1994 14-07-1995 28-09-1995 19-04-1995 30-05-1994 25-10-1990 11-12-1996 01-07-1992 29-06-1990 24-11-1992 01-03-1994
EP 518767	A 16-12-1992	EP AU AU CA FI HU IL JP NZ	0517984 A 649836 B 1803792 A 2070573 A 922695 A 212735 B 102132 A 5202044 A 243031 A	16-12-1992 02-06-1994 24-12-1992 12-12-1992 12-12-1992 28-10-1996 31-10-1996 10-08-1993 25-02-1994